

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. April 2003 (24.04.2003)

PCT

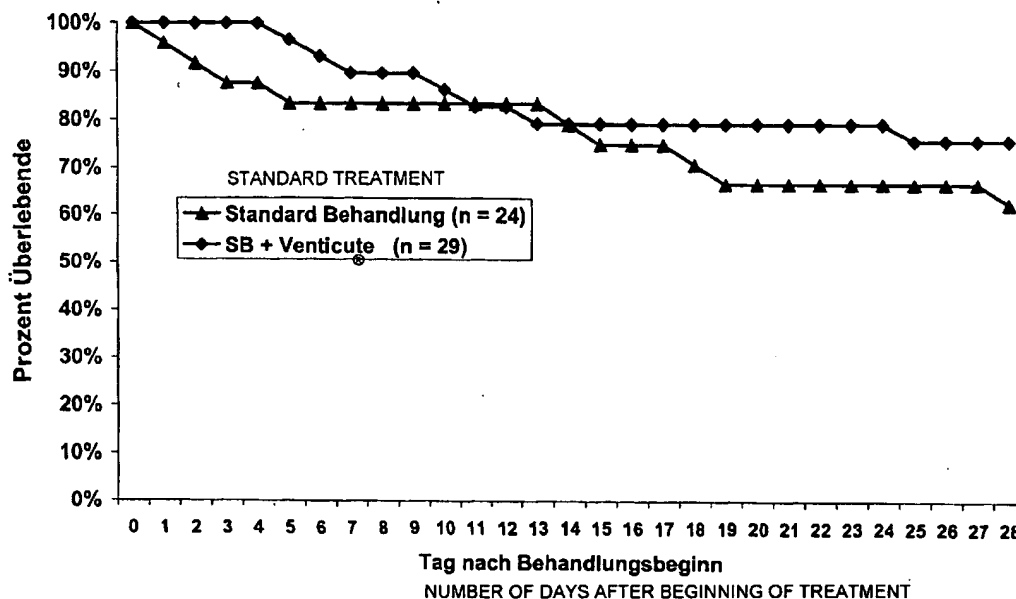
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/033014 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 38/17** (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **TAUT, Friedemann**
(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/11325** [DE/DE]; Zeppelinstr. 6, 78464 Konstanz (DE).
(22) Internationales Anmeldedatum: **10. Oktober 2002 (10.10.2002)** (74) Gemeinsamer Vertreter: **ALTANA PHARMA AG;**
Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz (DE).
(25) Einreichungssprache: **Deutsch** (81) Bestimmungsstaaten (*national*): **AE, AL, AU, BA, BR,**
CA, CN, CO, CU, DZ, EC, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch** **KR, LT, LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, SG, SI,**
TN, UA, US, VN, YU, ZA, ZW.
(30) Angaben zur Priorität: **01000531.2** **11. Oktober 2001 (11.10.2001)** **EP**
(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von*
US): **ALTANA PHARMA AG [DE/DE];** Byk-Gulden-Str.
2, 78467 Konstanz (DE). (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): **eurasisches Patent (AM,**
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,**
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL USE OF PULMONARY SURFACTANT

(54) Bezeichnung: NEUE VERWENDUNG VON LUNGENSURFACTANT



PROZENT ÜBERLEBENDE = PERCENTAGE OF RECOVERING PATIENTS

(57) Abstract: The invention describes the novel use of pulmonary surfactant preparations in the artificial respiration of patients with toxic oxygen concentrations.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung beschreibt die neue Verwendung von Lungensurfactant-Zubereitungen bei der künstlichen Beatmung von Patienten mit toxischen Sauerstoffkonzentrationen.

BEST AVAILABLE COPY

WO 03/033014 A2

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

- hinsichtlich der Identität des Erfinders (Regel 4.17 Ziffer i) für alle Bestimmungsstaaten
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AL, AU, BA, BR, CA, CN, CO, CU, DZ, EC, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, SG, SI, TN, UA, VN, YU, ZA, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR)
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten

- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Neue Verwendung von Lungensurfactant

Technisches Gebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die neue Verwendung von Lungensurfactant-Zubereitungen bei der künstlichen Beatmung von Patienten mit toxischen Sauerstoffkonzentrationen.

Stand der Technik

In der Beatmungstherapie von Patienten mit Lungenversagen ist es ein vordringliches Ziel, die inspiratorische, also am Beatmungsgerät eingestellte inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FIO₂, fraction of inspired oxygen) möglichst niedrig zu halten. Die mit einer erhöhten (ca. > 0,5) FIO₂ einhergehenden Risiken sind u.a.:

- Entstehung von höheren Konzentrationen an freien Sauerstoffradikalen O*, die Protein- oder Lipidstrukturen der Lunge oxidieren und somit in ihrer Funktion beeinträchtigen können.
- Schädigung des Lungensurfactant durch Hyperoxie, wobei unter anderem ebenfalls oxidative Prozesse an der Zerstörung von Surfactantbestandteilen (z. B. Lipidperoxidation) beteiligt sind.
- Initiierung oder Verstärkung der Entzündungskaskade mit Mediatorenfreisetzung und Immunzellaktivierung in Lungengewebe.
- In minderbelüfteten Lungenarealen besteht die Gefahr der Resorptionsatelektasen. Wenn das inspiratorische Gasgemisch zu großen Teilen aus Sauerstoff besteht, kann dieser ins Blut aufgenommen (resorbiert) werden, so dass der Gasinhalt einer betroffenen Alveole stark abnimmt. Es kommt zur Atelektase, also zum Kollaps der Alveole mit der Folge einer Erhöhung des intrapulmonalen Shunts. (Durchblutete, aber nicht belüftete Alveolen lassen anteilig venöses Blut in den arteriellen Kreislauf gelangen, wodurch der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes stark abnehmen kann).
- Toxisch hohe Sauerstoffkonzentrationen können per se ein ARDS (Adult Respiratory Distress syndrome bzw. Acute Respiratory Distress Syndrome) auslösen.
- Nachteilige feingewebliche Veränderungen in der Lunge sind schon nach 24 bis 48 Stunden hyperoxischer Beatmung feststellbar.

In US 4765987 wird in Beispiel 5 die Untersuchung der Effizienz und klinischen Sicherheit von artifiziellem Surfactant bei der Behandlung von Frühgeborenen untersucht. Dem Fachmann ist bekannt, dass Frühgeborene selbst noch kein Surfactant bilden können. Die Untersuchung wird nicht mit Menschen durchgeführt, die Surfactant selbst bilden können und mit toxischen Sauerstoffkonzentration beatmet werden müssen.

In Shamolov et al. (Shamolov VY et al. (1999) ROSSIISKII VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, Bd. 44. Nr. 4, Seiten 29-34) wird die Effektivität von natürlichem Surfactant erhalten aus Fruchtwasser an Neugeborenen untersucht.

Zur Toxizität von erhöhten Sauerstoffkonzentrationen in der Einatemluft sei weiterhin auf die Übersichtsarbeit von Lodato verwiesen (Lodato, R.F., Critical Care Clinics, 6:749-765)

Der Arzt ist daher stets bestrebt, eine ausreichende Oxigenierung des künstlich beatmeten Patienten mit der geringst möglichen inspiratorischen Sauerstoffkonzentration zu erzielen. Trotz ausgefeilter Beatmungstechniken (Einsatz von PEEP, sonstige Rekrutierungsmaßnahmen, Optimierung der Beatmungsdrücke, Veränderung des Atemzeitverhältnisses) ist es jedoch bei Patienten mit schwerem Lungenversagen oft unumgänglich, die FiO_2 über 0,5 bis hin zu 1,0 einzustellen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher ein Arzneimittel bereitzustellen, das den Patienten vor den Risiken und Nebenwirkungen bei der Beatmung mit toxischen Sauerstoffkonzentration schützt.

Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass nach Verabreichung von Lungensurfactant Zubereitungen an Patienten, die künstlich mit toxischen Sauerstoffkonzentrationen beatmet werden, im Vergleich zu beatmeten Patienten denen keine Lungensurfactant Zubereitung verabreicht wurde, die Konzentration des Sauerstoffes im inspiratorischen Beatmungsgas wesentlich schneller abgesenkt werden konnte auf weniger toxische oder nicht mehr toxische Konzentrationen unter Beibehaltung einer adäquaten Oxigenierung des arteriellen Blutes. Die mit der Beatmung mit toxischen Sauerstoffkonzentrationen verbundenen Risiken werden vermindert und die Mortalität gesenkt. Weiterhin ist zu erwarten, dass die Beatmungstherapie früher beendet werden kann. Der Aufenthalt von Patienten auf Intensivstationen kann verkürzt werden und somit Kosten eingespart werden.

Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung einer Lungensurfactant-Zubereitung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe oder Behandlung von Patienten, die künstlich beatmet werden und die einen Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration (PaO_2/FiO_2) von 200 mm Hg oder niedriger haben, wobei die

Sauerstoffkonzentration des zur Beatmung eingesetzten Gases 50 Vol. % oder mehr beträgt ($\text{FiO}_2 \geq 0.5$).

Unter toxischen Sauerstoffkonzentration werden erfindungsgemäß inspiratorische Sauerstoffkonzentration des zur Beatmung eingesetzten Gases verstanden bei denen der Sauerstoffanteil 50 Vol. % oder mehr beträgt ($\text{FiO}_2 \geq 0.5$). Bevorzugt werden unter toxischen Sauerstoffkonzentration inspiratorische Sauerstoffkonzentration des zur Beatmung eingesetzten Gases verstanden bei denen der Sauerstoffanteil 75 Vol. % oder mehr beträgt ($\text{FiO}_2 \geq 0.75$).

Erfindungsgemäß wird unter künstlicher Beatmung eines Patienten die durch Hilfsmittel bewirkte Belüftung (Ventilation) der Lunge verstanden. Als beispielhaftes Hilfsmittel für die Beatmung sei der Respirator genannt, wobei unterschiedliche, dem Fachmann bekannte Beatmungsformen zur Anwendung kommen können.

Bei Patienten mit schwerem Lungenversagen, die beatmet werden, handelt es sich insbesondere um Patienten mit schwerer Oxygenierungsstörung, die einen Quotienten aus arteriellem Sauerstoff-Partialdruck (PaO_2) und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration (FiO_2) von 200 mm Hg oder niedriger haben ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$). Beispielhaft genannt seien Patienten mit respiratorischer Insuffizienz, Patienten mit ARDS, Patienten mit Lungenentzündung, Patienten mit Schädigung der Lunge durch inhalative Noxen, Patienten mit kardiogenem Lungenödem, Patienten mit Narkosebeatmung, Patienten mit Langzeitbeatmung in der Intensivmedizin, Patienten die im Zuge einer Reanimation beatmet werden.

Erfindungsgemäß bevorzugt handelt es sich bei den Patienten um Menschen, vorzugsweise nicht um Frühgeborene oder Neugeborene mit IRDS (Infant Respiratory Distress Syndrome).

Natürlicher Lungensurfactant hat oberflächenaktive Eigenschaften; er reduziert beispielsweise die Oberflächenspannung in den Lungenbläschen. Einen einfachen und schnellen in vitro Test mit dem sich die Oberflächenaktivität von Lungensurfactant bestimmen lässt, stellt z.B. die sogenannte Wilhelmy Waage dar [Goerke, J. Biochim. Biophys. Acta, 344: 241-261 (1974), King R.J. and Clements J.A., Am. J. Physiol. 223: 715-726 (1972)]. Diese Methode gibt Hinweise auf die Lungensurfactant-Qualität, gemessen als Tätigkeit eines Lungensurfactants, eine Oberflächenspannung von nahe Null mN/m zu erreichen. Eine andere Messvorrichtung, um die Oberflächenaktivität von Lungensurfactant zu bestimmen, ist der "Pulsating Bubble Surfactometer" [Possmayer F., Yu S. und Weber M., Prog. Resp. Res., Ed. v. Wichert, Vol. 18: 112-120 (1984)].

Die Aktivität einer Lungensurfactant-Zubereitung kann auch mittels in vivo Tests festgestellt werden, beispielsweise so, wie von Häfner et al. beschreiben (D. Häfner et al.: Effects of rSP-C surfactant on

oxygenation and histology in a rat lung lavage model of acute lung injury. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998, 158: 270-278). Durch die Messung von z.B. der Lungencompliance, des Blutgasaustausches bzw. der benötigten Beatmungsdrücke kann man Hinweise auf die Aktivität eines Lungensurfactants erhalten.

Unter Lungensurfactant-Zubereitung werden erfindungsgemäß die zahlreichen bekannten Zusammensetzungen und deren Abwandlungen verstanden, die die Funktion von natürlichem Lungensurfactant besitzen. Bevorzugt sind dabei die Zusammensetzungen, die beispielsweise in den oben beschriebenen Tests Aktivität aufweisen. Besonders bevorzugt sind diejenigen Zusammensetzungen, die in einem solchen Test im Vergleich zu natürlichem, insbesondere humanen Lungensurfactant, eine erhöhte Aktivität zeigen. Es kann sich hierbei um Zusammensetzungen handeln, die nur Phospholipide enthalten, aber auch um Zusammensetzungen, die außer den Phospholipiden unter anderem noch Lungensurfactant-Protein enthalten. Bevorzugte erfindungsgemäße Phospholipide sind Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC), Palmitoyloleyphosphatidylglycerol (POPG) und/oder Phosphatidylglycerol (PG). Besonders bevorzugt handelt es sich bei den Phospholipiden um Mischungen aus verschiedenen Phospholipiden, insbesondere um Mischungen aus Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) und Palmitoyloleyphosphatidylglycerol (POPG), bevorzugt im Verhältnis von 7 zu 3 bis 3 zu 7. An Handelsprodukten sind zu nennen Curosurf® (Serono, Pharma GmbH, Unterschleißheim), ein natürliches Surfactant aus homogenisierten Schweinelungen, Survanta® (Abbott GmbH, Wiesbaden) und Alveofact® (Boehringer Ingelheim), beides Extrakte aus Rinderlungen, sowie Exosurf® (Glaxo Wellcome), ein synthetisches Phospholipid mit Hilfsstoffen. Als Lungensurfactant-Proteine kommen sowohl die aus natürlichen Quellen, wie beispielsweise Lungen-Lavage oder Extraktion aus Fruchtwasser, gewonnenen als auch die gentechnisch bzw. chemisch synthetisch hergestellten Proteine in Frage. Erfindungsgemäß sind insbesondere die mit SP-B und SP-C bezeichneten Lungensurfactant-Proteine und deren modifizierte Derivate von Interesse. Die Aminosäuresequenzen dieser Lungensurfactant-Proteine, ihre Isolierung bzw. gentechnologische Herstellung sind bekannt (z.B. aus WO86/03408, EP-A-0 251 449, WO89/04326, WO87/06943, WO88/03170, WO91/00871, EP-A-0 368 823 und EP-A-0 348 967). Modifizierte Derivate der mit SP-C bezeichneten Lungensurfactant-Proteine, die sich vom humanen SP-C durch den Austausch einiger Aminosäuren unterscheiden, sind z.B. in WO91/18015 und WO95/32992 beschrieben. Besonders hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang die rekombinanten SP-C Derivate, die in WO95/32992 offenbart sind, insbesondere diejenigen, die sich von humanem SP-C in den Positionen 4 und 5 durch den Austausch von Cystein gegen Phenylalanin und in der Position 32 durch den Austausch von Methionin gegen Isoleucin unterscheiden [im folgenden als rSP-C (FF/I) oder Lusupultid (INN) bezeichnet]. Unter modifizierten Derivaten der Lungensurfactant-Proteine sollen auch solche Proteine verstanden werden, die eine vollkommen eigenständig im Hinblick auf ihre Lungensurfactant-Eigenschaft konzipierte Aminosäuresequenz aufweisen, wie sie beispielsweise in EP-A-0 593 094 und WO 92/22315 beschrieben sind. Bevorzugt genannt sei in diesem Zusammenhang das Polypeptid KL4 (INN:

Sinapultid). Die Bezeichnung Lungensurfactant-Protein umfasst erfindungsgemäß auch Mischungen unterschiedlicher Lungensurfactant-Proteine. In EP-B-0 100 910, EP-A-0 110 498, EP-B-0 119 056, EP-B-0 145 005 und EP-B-0 286 011 sind Phospholipid-Zusammensetzungen mit und ohne Lungensurfactant-Proteine beschrieben, die ebenfalls als Komponenten der Zubereitungen in Frage kommen.

Als weitere Bestandteile die in Lungensurfactant-Zubereitungen vorhanden sein können, seien Fettsäuren wie Palmitinsäure genannt. Die Lungensurfactant-Zubereitungen können auch Elektrolyte wie Calcium-, Magnesium- und/oder Natriumsalze (beispielsweise Calciumchlorid, Natriumchlorid und/oder Natriumhydrogencarbonat) enthalten, um eine vorteilhafte Viskosität einzustellen. Bevorzugte erfindungsgemäße Zubereitungen enthalten 80 bis 95 Gew.-% Phospholipide, 0,5 bis 3,0 Gew.-% Lungensurfactant-Proteine, 3 bis 15 Gew.-% Fettsäure, vorzugsweise Palmitinsäure, und 0 bis 3 Gew.-% Calciumchlorid.

Die Lungensurfactant-Zubereitungen werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt, beispielsweise wie in der WO95/32992 beschrieben. Erfindungsgemäß bevorzugt handelt es sich bei den Lungensurfactant-Zubereitungen um lyophilisierte und insbesondere um sprühgetrocknete Lungensurfactant-Zubereitungen. Lyophilisierte Zubereitungen sind beispielsweise bekannt aus WO97/35882, WO91/00871 und DE 3229179. Die WO97/26863 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von pulverförmigen Lungensurfactant-Zubereitungen durch Sprühtrocknung. Erfindungsgemäß sind auf diese Weise hergestellte Zubereitungen bevorzugt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch ein therapeutisches Verfahren zur Prophylaxe vor oder Behandlung von Risiken und Nebenwirkungen bei der künstlichen Beatmung von Patienten mit schwerem Lungenversagen durch toxischen Sauerstoffkonzentrationen. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man dem betroffenen Patienten eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer Lungensurfactant-Zubereitung verabreicht. Die Dosierung der Lungensurfactant-Zubereitungen erfolgt in der für Lungensurfactant-Zubereitungen üblichen Größenordnung.

Die Verabreichung der Lungensurfactant-Zubereitung erfolgt auf eine dem Fachmann bekannte Weise, vorzugsweise durch intratracheale Instillation (Infusion oder Bolus) einer Lungensurfactant-Lösung bzw. -Suspension oder in Form einer Vernebelung einer Lungensurfactant-Lösung bzw. -Suspension oder durch Vernebelung von Lungensurfactant-Pulver. Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Zubereitungen für die Verabreichung in einem geeigneten Lösungsmittel oder Resuspendiermedium gelöst bzw. suspendiert, insbesondere wenn die Zubereitungen in lyophilisierter oder sprühgetrockneter Form vorliegen. Vorzugsweise handelt es sich bei dem geeigneten Resuspendiermedium um physiologische Kochsalzlösung. Es erweist sich als vorteilhaft, Suspensionen bzw. Lösungen der erfindungsgemäßen Zubereitungen zu verabreichen, die 12,5 bis 100 mg Phospholipide pro ml Suspension enthalten. Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen

Zubereitungen pro Applikation in einer solchen Menge verabreicht, dass die Menge an Phospholipiden zwischen 12,5 und 200 mg pro Kilogramm Körpergewicht beträgt. Die Verabreichung erfolgt in der Regel ein- bis dreimal täglich über einen Zeitraum von 1 bis 7 Tagen. Bevorzugt ist ein Verfahren bei dem die eingesetzte Lungensurfactant Lösung 0,5 bis 2,0 mg rSP-C (FF/I) pro ml Lösungsmittel enthält. Besonders erwähnt sei ein Verfahren bei dem die eingesetzte Lungensurfactant-Lösung 0,75 bis 1,5 mg rSP-C (FF/I) pro ml Lösungsmittel enthält. Gewünschtenfalls kann vor der Verabreichung der erfindungsgemäßen Zubereitungen eine bronchoalveoläre Lavage, vorzugsweise mit verdünnter Lungensurfactant-Zubereitung durchgeführt werden. Eine solche Vorgehensweise ist beispielsweise beschrieben in Gommers et al. [Bronchoalveolar lavage with a diluted surfactant suspension prior to surfactant instillation improves the effectiveness of surfactant therapy in experimental acute respiratory distress syndrome (ARDS), Intensive Care Med. 1998, 24:494-500] und in der WO98/49191.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Handelsprodukt, bestehend aus einem üblichen Sekundärpackmittel, einem eine pharmazeutische Zubereitung enthaltenden Primärpackmittel (beispielsweise eine Ampulle) und gewünschtenfalls einem Beipackzettel, wobei die pharmazeutische Zubereitung geeignet ist zur Prophylaxe oder Behandlung von Risiken und Nebenwirkungen bei der Beatmung von Patienten mit toxischen Sauerstoffkonzentration und wobei auf dem Sekundärpackmittel oder auf dem Beipackzettel des Handelsprodukts auf die Eignung der pharmazeutischen Zubereitung zur Prophylaxe oder Behandlung von Risiken und Nebenwirkungen bei der Beatmung mit toxischen Sauerstoffkonzentrationen hingewiesen wird, und wobei es sich bei der pharmazeutischen Zubereitung um eine Lungensurfactant-Zubereitung handelt. Das Sekundärpackmittel, das die pharmazeutische Zubereitung enthaltende Primärpackmittel und der Beipackzettel entsprechen ansonsten dem, was der Fachmann als Standard für pharmazeutische Zubereitungen dieser Art ansehen würde. Geeignete Primärpackmittel sind beispielsweise Ampullen oder Flaschen aus geeigneten Materialien wie durchsichtiges Polyethylen oder Glas oder auch geeignete Applikationsmittel wie sie üblicherweise zur Applikation von Wirkstoffen in die Lunge eingesetzt werden. Beispielhaft genannt seien Applikationsmittel zur Vernebelung einer Wirkstoff-Lösung bzw. -Suspension oder zur Vernebelung von Wirkstoff-Pulver. Bevorzugt handelt es sich bei dem Primärpackmittel um eine Glasflasche, die beispielsweise durch einen handelsüblichen Gummistopfen oder ein Septum verschlossen sein kann. Als geeignetes Sekundärpackmittel sei beispielhaft eine Faltschachtel genannt.

Beispiele**A.) Herstellung pulverförmiger Lungensurfactant-Zubereitungen**

Die Herstellung pulverförmiger Lungensurfactant-Zubereitungen erfolgt nach dem in der WO97/26863 beschriebenen Verfahren:

Beispiel 1

7,0 g 1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidylcholin, 2,5 g 1-Palmitoyl-2-oleoyl-3-sn-phosphatidylglycerol-natrium, 205 mg Calciumchloriddihydrat und 250 mg Palmitinsäure werden unter Erwärmen auf 60°C in 300 ml Ethanol/Wasser (85:15) gelöst, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 350 ml einer Lösung von rSP-C (FF/I) in Chloroform/Methanol 9:1 (c = 429 mg/l) gemischt. Die resultierende Lösung wird in einem Laborsprühtrockner Büchi B 191 sprühgetrocknet. Sprühbedingungen: Trocknungsgas Luft, Eintrittstemperatur 90°C, Austrittstemperatur 52 - 54°C. Man erhält ein lockeres Pulver.

Beispiel 2

Eine Lösung von aus Rinderlungen gewonnenem Surfactant (erhalten durch Extraktion und Reinigungsschritte, wie z. B. beschrieben in EP 406732) in Chloroform/Methanol wird unter folgenden Bedingungen sprühgetrocknet: Laborsprühtrockner Büchi B 191, Trocknungsgas Stickstoff, Eintrittstemperatur 80°C, Austrittstemperatur 50 - 52°C. Man erhält ein feines, gelbliches Pulver.

Beispiel 3

10,95 g 1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidylcholin, 4,6 g 1-Palmitoyl-2-oleoyl-3-sn-phosphatidylglycerol-ammonium, 418 mg Calciumchloriddihydrat und 750 mg Palmitinsäure werden in 330 ml 2-Propanol/Wasser (85:15) bei 50°C gelöst und nach dem Abkühlen auf 30°C mit 620 ml einer Lösung von rSP-C (FF/I) in Isopropanol/Wasser (95: 5, c = 484 mg/l) gemischt. Die resultierende Lösung wird in einem Laborsprühtrockner Büchi B 191 sprühgetrocknet. Sprühbedingungen: Trocknungsgas Stickstoff, Eintrittstemperatur 100°C, Austrittstemperatur 58 - 60°C. Man erhält ein farbloses Pulver.

Beispiel 4

3,74 g (5,1 mmol) 1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidylcholin, 2,81 g (3,7 mmol) 1-Palmitoyl-2-oleoyl-3-sn-phosphatidylcholin, 2,90 g (3,9 mmol) 1,2-Dipalmitoylphosphatidyl-3-sn-phosphatidylglycerol-natrium, 234 mg Palmitinsäure und 279 mg (1,9 mmol) Calciumchloriddihydrat werden in 160 ml 2-Propanol/Wasser (85 : 15) bei 50°C gelöst und nach dem Abkühlen auf 30°C mit 566 ml einer

Lösung von rSP-C (FF/I) in Isopropanol/Wasser (92 : 8, c = 330 mg/l) bei 30°C gemischt. Die resultierende Lösung wird in einem Laborsprühtrockner Büchi B 191 sprühgetrocknet. Sprühbedingungen: Trocknungsgas Stickstoff, Eintrittstemperatur 90°C, Austrittstemperatur 58 - 60°C. Man erhält ein farbloses Pulver.

Beispiel 5

0,5 g KL4 (INN: Sinapultid), 7,125 g 1,2-Dipalmitoyl-3-sn-phosphatidylcholin und 2,43 g 1-Palmitoyl-2-oleoyl-3-sn-phosphatidylglycerol-ammonium werden in 500 ml Chloroform/Methanol 1 : 1 unter Erwärmen auf 45°C gelöst und anschließend in einem Laborsprühtrockner Büchi B 191 sprühgetrocknet. Sprühbedingungen: Trocknungsgas Stickstoff, Eintrittstemperatur 85°C, Austrittstemperatur 55°C. Man erhält ein farbloses Pulver.

Beispiel 6

Eine nach Beispiel 1, 3 oder 4 erhältliche Lösung von Phospholipiden, Palmitinsäure und Calciumchloriddihydrat wird - ohne Zugabe einer Lösung von rSP-C (FF/I) - entsprechend den Bedingungen nach Beispiel 1, 3 oder 4 sprühgetrocknet. Man erhält ein Pulver.

B.) Herrichtung der erfindungsgemäßen Arzneimittel**Beispiel 7**

0.1 bis 10 g des nach Beispiel 1 erhaltenen Pulvers werden in eine Flasche mit 100 bis 250 ml Volumen abgefüllt und die Flasche wird verschlossen. Die Flasche wird zusammen mit einem Beipackzettel in eine geeignete Faltschachtel verpackt.

Beispiel 8

3g des nach Beispiel 1 erhaltenen Pulvers werden in eine Flasche mit 66 ml Volumen abgefüllt und die Flasche wird verschlossen. Die Flasche wird zusammen mit einem Beipackzettel in eine geeignete Faltschachtel verpackt.

Pharmakologische Untersuchungen

Im Rahmen von zwei prospektiven, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studien mit Behandlungs- und Kontrollgruppen bei Patienten mit ARDS zeigte sich überraschenderweise, dass insbesondere diejenigen Patienten von einer Behandlung mit einer Lungensurfactant-Zubereitung profitieren, die mit toxischen Sauerstoffkonzentrationen beatmet wurden (eingesetzt wurde Venticute®, eine Lungensurfactant-Zubereitung enthaltend DPPC (Diphosphatidylcholin), POPG (Palmitoylolethylphosphatidylglycerol), LUSUPULIDE, Palmitinsäure und Calciumchlorid). Dieser Befund zeigte sich bereits bei Werten des FiO_2 ab 0,5. In Fig. 1 ist zur Veranschaulichung beispielhaft eine Graphik angefügt, die Patienten mit akutem Atemnotsyndrom (ARDS) aufgrund von direkten Lungenschädigungen (Lungenentzündung, Aspiration von Mageninhalt) mit extrem hohen FiO_2 -Werten zu Behandlungsbeginn (FiO_2 über 0,8) darstellt. Die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2) konnte in der Gruppe der mit der Lungensurfactant-Zubereitung behandelten Patienten wesentlich schneller als in der Gruppe der unbehandelten reduziert werden auf weniger toxische oder nicht mehr toxische inspiratorische Sauerstoff-Fractionen (oder Sauerstoff-Konzentrationen). Auch die Mortalität als Goldstandard in der Intensivmedizin war an Tag 28 wesentlich geringer in der Gruppe der behandelten (24,1%) als in der Kontrollgruppe (37,5%) (Fig.1). Eine Verringerung der Mortalität zeigte sich ebenso bei Patienten ab FiO_2 -Werten zu Behandlungsbeginn von 0,5 oder mehr.

Beschreibung der Figuren

Fig. 1 zeigt einen Vergleich der Überlebensrate in zwei Patientgruppen mit akutem Atemnotsyndrom, die künstlich mit toxischen Sauerstoffkonzentration beatmet wurden, wobei einer der Patientengruppen eine Lungensurfactant-Zubereitung (Venticute®) verabreicht wurde.

Ansprüche

1. Verwendung einer Lungensurfactant-Zubereitung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe oder Behandlung von Patienten, die künstlich beatmet werden und die einen Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) von 200 mm Hg oder niedriger haben, wobei die Sauerstoffkonzentration des zur Beatmung eingesetzten Gases 50 Vol.% oder mehr beträgt ($\text{FiO}_2 \geq 0.5$).
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Sauerstoffkonzentration des zur Beatmung eingesetzten Gases 75 Vol.% oder mehr beträgt ($\text{FiO}_2 \geq 0.75$).
3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die Lungensurfactant-Zubereitung Phospholipide, die Lungensurfactant-Proteine SP-B und/oder SP-C und/oder deren modifizierte Derivate, gewünschtenfalls zusammen mit weiteren Hilfsstoffen, umfasst.
4. Verwendung nach Anspruch 3, wobei es sich bei dem Lungensurfactant Protein um rekombinant hergestellte Lungensurfactant Proteine handelt.
5. Verwendung nach Anspruch 4, wobei es sich bei dem Lungensurfactant-Protein um Lusupultid handelt.
6. Verfahren zur Prophylaxe oder Behandlung der Risiken und Nebenwirkungen toxischer Sauerstoffkonzentration von Patienten, die künstlich beatmet werden und die einen Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) von 200 mm Hg oder niedriger haben, wobei die Sauerstoffkonzentration des zur Beatmung eingesetzten Gases 50 Vol.% oder mehr beträgt ($\text{FiO}_2 \geq 0.5$), wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst (a) Verabreichung einer therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer Lungensurfactant-Zubereitung in die Lunge des Patienten und (b) Beatmung des Patienten mit dem Gasgemisch.
7. Handelsprodukt, umfassend ein übliches Sekundärpackmittel, ein eine pharmazeutische Zubereitung enthaltendes Primärpackmittel und gewünschtenfalls einen Beipackzettel, wobei die pharmazeutische Zubereitung geeignet ist zur Behandlung von Patienten mit schwerem Lungenversagen, die künstlich beatmet werden, wobei die Sauerstoffkonzentration des zur Beatmung eingesetzten Gases 50 Vol.% oder mehr beträgt ($\text{FiO}_2 \geq 0.5$), wobei auf dem Sekundärpackmittel oder auf dem Beipackzettel des Handelsprodukts auf die Eignung der pharmazeutischen Zubereitung zur Prophylaxe oder Behandlung von Patienten mit schwerem Lungenversagen, die künstlich beatmet werden, hingewiesen wird, und wobei es sich bei der pharmazeutischen Zubereitung um eine Lungensurfactant-Zubereitung handelt.

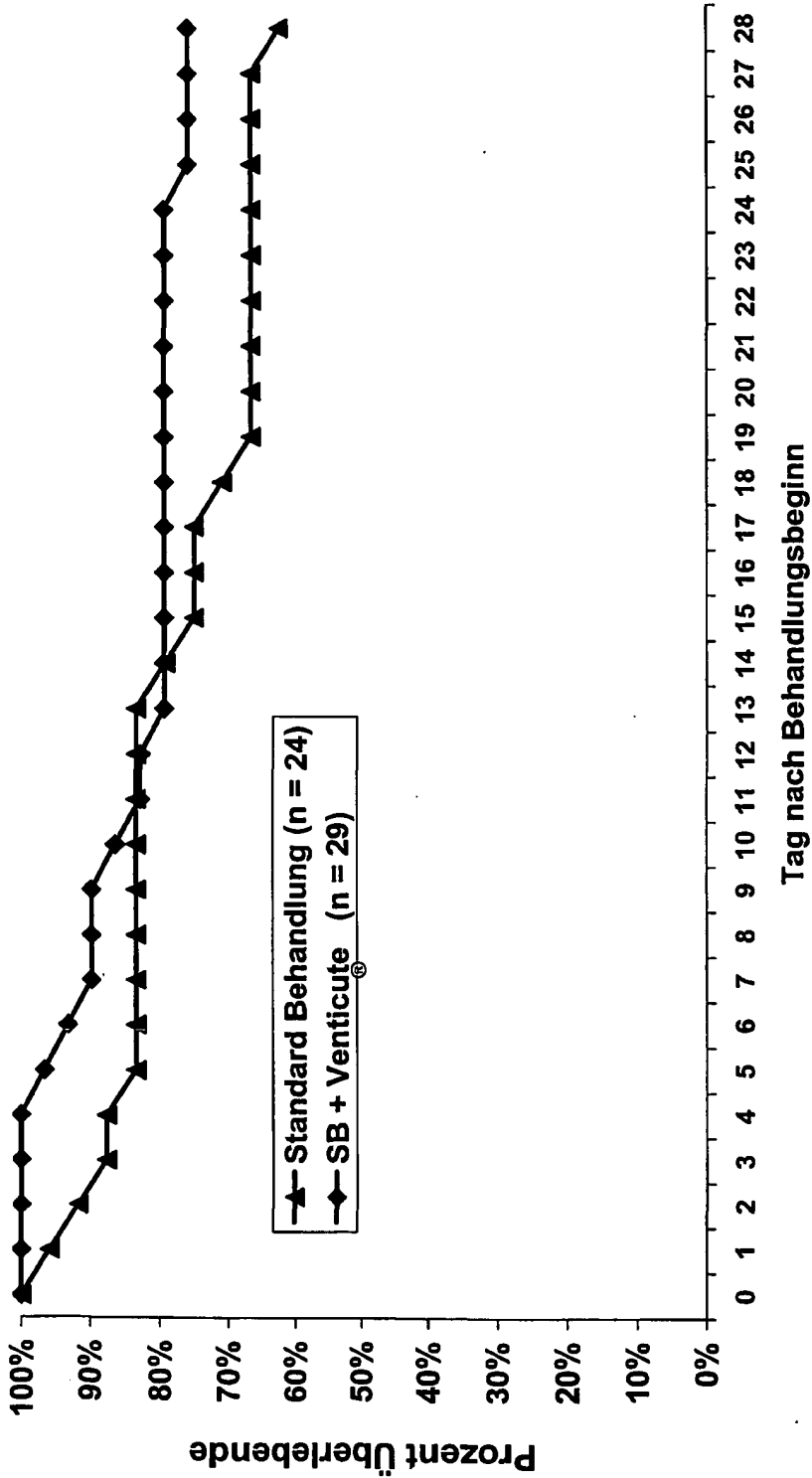


Fig. 1

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. April 2003 (24.04.2003)

PCT

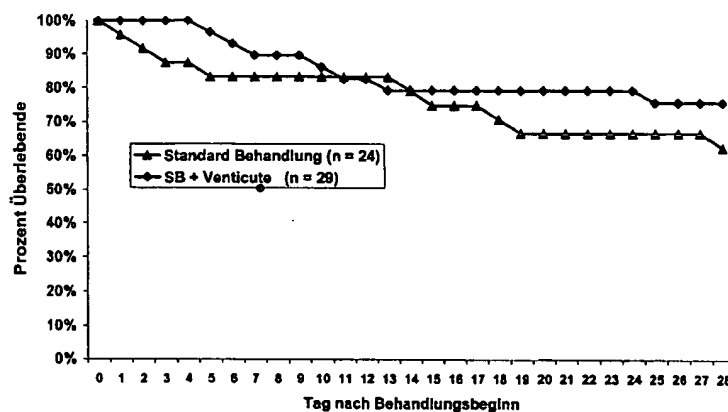
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/033014 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 38/17, A61P 11/00** (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **TAUT, Friedemann**
[DE/DE]; Zeppelinstr. 6, 78464 Konstanz (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/11325**
- (22) Internationales Anmeldedatum:
10. Oktober 2002 (10.10.2002) (74) Gemeinsamer Vertreter: **ALTANA PHARMA AG**;
Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz (DE).
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch** (81) Bestimmungsstaaten (*national*): **AE, AL, AU, BA, BR,**
CA, CN, CO, CU, DZ, EC, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch** **KR, LT, LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, SG, SI,**
TN, UA, US, VN, YU, ZA, ZW.
- (30) Angaben zur Priorität:
01000531.2 11. Oktober 2001 (11.10.2001) **EP**
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von*
US): **ALTANA PHARMA AG** [DE/DE]; Byk-Gulden-Str.
2, 78467 Konstanz (DE). (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: NOVEL USE OF PULMONARY SURFACTANT

(54) Bezeichnung: NEUE VERWENDUNG VON LUNGENSURFACTANT



PERCENTAGE OF RECOVERING PATIENTS

— STANDARD TREATMENT (n=24)

— SB+Venticute (n=29)

NUMBER OF DAYS AFTER BEGINNING OF TREATMENT

(57) Abstract: The invention describes the novel use of pulmonary surfactant preparations in the artificial respiration of patients with toxic oxygen concentrations.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung beschreibt die neue Verwendung von Lungensurfactant-Zubereitungen bei der künstlichen Beatmung von Patienten mit toxischen Sauerstoffkonzentrationen.



WO 03/033014 A3

**Erklärungen gemäß Regel 4.17:**

- hinsichtlich der Identität des Erfinders (Regel 4.17 Ziffer i) für alle Bestimmungsstaaten
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AL, AU, BA, BR, CA, CN, CO, CU, DZ, EC, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL, RO, SG, SI, TN, UA, VN, YU, ZA, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR)
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts: 12. September 2003

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K38/17 A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 58423 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;RATHGEB FRANK (DE); WURST WILHELM (DE) 16 August 2001 (2001-08-16) page 2, paragraph 2 page 5, paragraph 3; claims page 3, paragraph 5 -page 4, paragraph 1 ---	1-7
X	HÄFNER D ET AL: "Additive effects of phosphodiesterase-4 inhibition on effects of rSP-C surfactant." AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE. UNITED STATES MAY 2000, vol. 161, no. 5, May 2000 (2000-05), pages 1495-1500, XP002227662 ISSN: 1073-449X Discussion abstract ---	1-6
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 2003

Date of mailing of the international search report

04/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Escolar Blasco, P

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>TOKIEDA K ET AL: "Surfactant protein-B-deficient mice are susceptible to hyperoxic lung injury." AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY CELL AND MOLECULAR BIOLOGY. UNITED STATES OCT 1999, vol. 21, no. 4, October 1999 (1999-10), pages 463-472, XP002227663 ISSN: 1044-1549 abstract page 471, left-hand column, paragraph 2 - paragraph 3 page 467, paragraph 2 -right-hand column page 464, left-hand column, paragraph 1 ---</p>	1-3
X	<p>GHIO A J ET AL: "SYNTHETIC SURFACTANT SCAVENGES OXIDANTS AND PROTECTS AGAINST HYPEROXIC LUNG INJURY" JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY: RESPIRATORY, ENVIRONMENTAL AND EXERCISE PHYSIOLOGY, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, US, vol. 77, no. 3, 1 September 1994 (1994-09-01), pages 1217-1223, XP000602470 ISSN: 0161-7567 abstract page 1222, left-hand column, paragraph 4 - paragraph 5 -----</p>	1,2,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see supplemental sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

EP02/11325

Continuation of Box I, 1

Although the claims relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

Continuation of Box I, 1

PCT Rule 39.1(iv) – Method for treatment of the human or animal body by therapy.

Information on patent family members

PCT/EP 02/11325

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K38/17 A61P11/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 58423 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB ;RATHGEB FRANK (DE); WURST WILHELM (DE) 16. August 2001 (2001-08-16) Seite 2, Absatz 2 Seite 5, Absatz 3; Ansprüche Seite 3, Absatz 5 -Seite 4, Absatz 1 ---	1-7
X	HÄFNER D ET AL: "Additive effects of phosphodiesterase-4 inhibition on effects of rSP-C surfactant." AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE. UNITED STATES MAY 2000, Bd. 161, Nr. 5, Mai 2000 (2000-05), Seiten 1495-1500, XP002227662 ISSN: 1073-449X Discussion Zusammenfassung ---	1-6
	---	---

-/--



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Januar 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/02/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Escolar Blasco, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>TOKIEDA K ET AL: "Surfactant protein-B-deficient mice are susceptible to hyperoxic lung injury." AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY CELL AND MOLECULAR BIOLOGY. UNITED STATES OCT 1999, Bd. 21, Nr. 4, Oktober 1999 (1999-10), Seiten 463-472, XP002227663 ISSN: 1044-1549 Zusammenfassung Seite 471, linke Spalte, Absatz 2 - Absatz 3 Seite 467, Absatz 2 -rechte Spalte Seite 464, linke Spalte, Absatz 1</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-3
X	<p>GHIO A J ET AL: "SYNTHETIC SURFACTANT SCAVENGES OXIDANTS AND PROTECTS AGAINST HYPEROXIC LUNG INJURY" JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY: RESPIRATORY, ENVIRONMENTAL AND EXERCISE PHYSIOLOGY, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, US, Bd. 77, Nr. 3, 1. September 1994 (1994-09-01), Seiten 1217-1223, XP000602470 ISSN: 0161-7567 Zusammenfassung Seite 1222, linke Spalte, Absatz 4 - Absatz 5</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,2,6

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld I.1

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

International Aktenselchen

PCT/EP 02/11325

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.